

METODE UNTUK MENENTUKAN JENIS FAKTOR TRANSKRIPSI (FT) PADA GEN PENYANDI ENZIM β -AMYRIN SYNTHASE BERBASIS KAJIAN IN SILICO: STUDI KASUS PADA TANAMAN MODEL

By Agus Muji Santoso

**METODE UNTUK MENENTUKAN JENIS FAKTOR TRANSKRIPSI (FT) PADA
GEN PENYANDI ENZIM β -AMYRIN SYNTHASE BERBASIS KAJIAN IN
SILICO: STUDI KASUS PADA TANAMAN MODEL**

**Method For Determining Transcription Factors (TFs) Of Gene β -AMYRIN Synthase
Encoded Using In Silico Approach: A Case Study In Plant Model**

***Agus Muji S⁹ntoso¹², Mohamad Amin¹, Sutiman B. Sumitro³, Betty Lukiaty¹**

¹ Biology Education, Malang State University, Indonesia

² Biology Education, University of Nusantara PGRI Kediri, Indonesia

³ Biology Department, Brawijaya University, Malang, Indonesia

* Corresponding author (email: agusmujisantoso@unpkediri.ac.id)

Abstrak

Saponin termasuk senyawa obat yang dikendalikan produksinya oleh beberapa gen kunci, termasuk gen β -AS. Salah satu tahapan penting yang dapat dilakukan dalam rekayasa hayati untuk memacu produksi saponin tanaman adalah menentukan jenis FT pada gen kunci. Metode *in vitro* dan *in vivo* tidak dapat digunakan secara langsung untuk menentukan jenis FT yang mengendalikan gen target karena tidak efisien dan efektif. Oleh karena itu, penentuan awal jenis FT berbasis kajian *in silico* perlu dilakukan. Makalah ini bertujuan mendeskripsikan beberapa tahapan yang dapat dilakukan untuk menentukan jenis FT gen β -AS. Penelitian ini berjenis studi kasus hasil eksplorasi data base tanaman model *A. thaliana*. Penelitian ini mengungkapkan ada 4 tahapan utama yaitu menentukan sekuen gen β -AS dan arah transkripsinya, menentukan sekuen promotor dari sekuen *CDS*, menelusur jenis FT dengan program *tfbind* dan menentukan FT dengan nilai *interaction score* tertinggi, memetakan FT terpilih dengan data base pada *PlantFTDB*. Jenis FT yang diperoleh dapat digunakan sebagai dasar untuk menentukan metode dan teknik laboratorium untuk kepentingan selanjutnya.

Kata kunci: faktor transkripsi, beta amyrin synthase, in silico.

Abstract

Saponins is one of medical compound which synthesized by several key genes in plants, including β -AS. First step to enhance of plant secondary metabolites was by determining of TFs which controlled target genes. *In vitro* and *in vivo* approach cannot be used directly to determine the kinds of the TFs which controls the target gene because both of approach above were inefficient and ineffective. Therefore, the initial determination of the type TFs-based *in silico* studies need to be done. This paper aims to describe the steps that can be done to determine the type of the TFs gene β -AS in *A. thaliana* as a model plant using *in silico* approach. This study reveals that there were four main stages i.e. determining β -AS gene sequence and direction of transcription, determine the sequence of the promoter from start *CDS*, determine of TFs by using *tfbind* and look for the FTs which have highest interaction score, mapping of selected TFs by using *PlantFTDB*. The kinds of acquired TFs can be used as a information base to determine of the next method and laboratories technique.

Key words: transcription factor, beta amyrin synthase, in silico.

PENDAHULUAN

Faktor transkripsi memiliki peran penting dalam proses transkripsi gen target (Irawan, 2012). Faktor transkripsi dapat berinteraksi dengan sekuen promotor gen target dengan cara melekat pada sekuen dengan pola tertentu (Reddy *et al.*, 2010) dengan

mengenali pola sekuen promotor (Huang *et al.*, 2012). Contohnya, *GATA* cenderung berinteraksi dengan sekuen promotor yang memiliki pola sekuen TGATAAGAAA. Selain itu, *GATA* juga dapat mengenali sekuen promotor yang berpoli GTGATAAGA (Santoso *et al.*, 2016). Pola unik sekuen promotor dapat dikenali secara spesifik pula oleh faktor transkripsi. Adanya interaksi antara beberapa jenis faktor transkripsi secara bersamaan pada sekuen promotor gen target menyebabkan RNA polimerase menempel dan melalukan kerjanya.

Beberapa penelitian bidang rekayasa hayati telah membuktikan bahwa informasi berupa jenis faktor transkripsi yang terlibat dalam transkripsi gen target perlu diungkap. Kim dan Kim (2006) melaporkan bahwa faktor transkripsi *At-NIG1* merupakan faktor transkripsi kunci yang terlibat dalam respon toleran cekaman salinitas tinggi pada tanaman. Luo *et al.* (2011) juga melaporkan bahwa terdapat lebih dari 17 jenis faktor transkripsi yang terlibat dalam biosintesis saponin pada *Panax notoginseng*. Namun, jenis *MYB* merupakan faktor transkripsi yang paling berperan dalam roses biosintesis saponin tersebut. Penelitian serupa juga diungkapkan oleh Nasrollahi *et al.* (2014) bahwa biosintesis saponin ada tanaman *Glycyrrhiza glabra* dikendalikan oleh beberapa gen kunci dan jenis-jenis faktor transkripsi tertentu. Oleh karena itu, dalam bidang rekayasa hayati tanaman penentuan jenis faktor transkripsi penting dilakukan.

Eksplorasi jenis faktor transkripsi secara langsung dengan pendekatan *in vitro* maupun *in vivo* sangat sulit dilakukan. Khususnya bagi tanaman-tanaman/organisme lainnya yang belum memiliki informasi data genomik, proteomik, dan transkriptomik yang lengkap dari penelitian sebelumnya. Selain itu, menurut Santoso *et al.* (2016) apabila pendekatan *in vitro* maupun *in vivo* dilakukan secara langsung akan bersifat kurang efektif dan efisien. Optimasi metode isolasi akan memerlukan bahan-bahan kimia yang lebih banyak, waktu dan tenaga yang lebih besar pula. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan lain yang bersifat prediktif untuk mengetahui jenis faktor transkripsi suatu gen target.

Pada konteks ini kajian *in silico* dapat dilakukan sebagai kajian awal karena bersifat prediktif (Palson, 2000), walaupun kajian *in silico* juga dapat berperan sebagai pendukung temuan karena bersifat pemodelan kasus interaksi antar molekul (Lerman *et al.*, 2012). Kajian awal untuk memprediksi jenis faktor transkripsi yang bertanggung jawab terhadap proses transkripsi gen target. Kajian *in silico* bekerja berdasarkan prinsip matematika komputasi. Kajian *in silico* dapat memberikan beberapa alternatif kepada peneliti agar dapat fokus pada aspek-aspek yang akan dikerjakan pada penelitian di laboratorium. Melalui kajian *in silico* tersebut, dapat membantu peneliti agar tahapan penelitian dapat berlangsung secara lebih efektif dan efisien.

Penggunaan tanaman model *Arabidopsis thaliana* pada penelitian ini didasarkan pada pertimbangan ketersediaan data base. Tanaman model tersebut telah berhasil keketahui data base *whole genome*-nya. Termasuk data base gen yang bertanggung jawab pada biosintesis saponin. Eksplorasi metode untuk menentukan jenis faktor transkripsi gen yang bertanggung jawab dalam biosintesis saponin secara *in silico* dengan menggunakan tanaman model diharapkan dapat memberikan informasi teknis dalam penelitian serupa. Khususnya penelitian yang bertujuan untuk memacu produksi senyawa saponin dari tanaman lokal/ endemik yang belum diketahui atau belum tersedia data basenya baik genomik, proteomik, dan transkriptomik.

Oleh karena itu, identifikasi faktor transkripsi berbasis kajian *in silico* untuk kepentingan rekreasi hayati khususnya untuk memacu kerja beberapa gen kunci yang terlibat dalam sebuah metabolisme perlu diungkap untuk kebutuhan analisis selanjutnya. Sampai saat ini,

METODE PENELITIAN

Makalah ini memuat deskripsi tahapan atau prosedur kerja dari metode yang dapat digunakan untuk menentukan jenis faktor transkripsi suatu gen. Pada makalah ini **13** fokus pada faktor transkripsi gen β -AS pada tanaman model *A. thaliana*. Oleh karena itu, **metode penelitian yang digunakan adalah studi kasus dengan pendekatan deskriptif kualitatif.** Informasi berupa tahapan kerja dari sebuah metode dideskripsikan berdasarkan hasil temuan selama melakukan analisis penentuan jenis faktor transkripsi gen β -AS. Tahapan kerja dideskripsikan dan diperjelas dengan beberapa gambar pendukung untuk memandu pembaca memahami maksud tahapan kerja tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ada empat tahapan kerja yang dapat digunakan untuk menentukan jenis faktor transkripsi gen target. Keempat tahapan kerja tersebut yaitu menentukan sekuen gen target, menentukan sekuen promotor gen, menelusur jenis faktor transkripsi, dan menentukan faktor transkripsi berdasarkan beberapa kriteria. Adapun deskripsi keempat tahapan kerja tersebut adalah sebagai berikut

1. Menentukan sekuen gen target.

Pada tahap ini, sekuen gen target harus ditentukan dengan benar. Untuk memastikan bahwa gen target yang kita tentukan telah benar maka diperlukan studi pustaka dari hasil penelitian terdahulu. Setelah nama dan *Identity Gene* (*ID gene*) telah diketahui, tahap berikutnya adalah membuka laman data base yang menyediakan infomasi genom tanaman yang kita tuju. Misalnya kita buka laman NCBI dengan mengetikkan alamat berikut <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> pada mesin pencari (*search engine*). Lalu kita pilih kategori pencarian *gene* dan *ID gene* atau nama gen target kita masukkan, sehingga nampak pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Tampilan laman NCBI

Kemudian, kita pilih salah satu **16** spesies (tanaman model *A. thaliana*) yang memiliki sekuen gen target yaitu β -AS seperti pada gambar berikut ini.

**Prosiding Seminar Nasional II Tahun 2016,
Kerjasama Prodi Pendidikan Biologi FKIP dengan Pusat Studi Lingkungan dan
Kependudukan (PSLK) Universitas Muhammadiyah Malang
Malang, 26 Maret 2016**

The screenshot shows a search results page from NCBI. At the top, there is a search bar with the text 'beta amyrin synthase' and options to 'Create alert' and 'Advanced'. Below the search bar are buttons for 'Tabular', '20 per page', 'Sort by Relevance', and 'Send to:'. The search results table has columns for 'Name/Gene ID', 'Description', 'Location', and 'Aliases'. There are four entries listed:

Name/Gene ID	Description	Location	Aliases
<input type="checkbox"/> LOC104908690 ID: 104908690	beta-amyrin synthase-like [<i>Beta vulgaris</i> subsp. <i>vulgaris</i>]		BVRB_7g177990
<input type="checkbox"/> LOC104908747 ID: 104908747	beta-amyrin synthase-like [<i>Beta vulgaris</i> subsp. <i>vulgaris</i>]		BVRB_7g177970
<input type="checkbox"/> AT1G78950 ID: 844234	beta-amyrin synthase [<i>Arabidopsis thaliana</i> (thale cress)]	Chromosome 1, NC_003070.9 (29684432..29688673, complement)	AT1G78950, YUP8H12R_44, YUP8H12R_44
<input type="checkbox"/> OSC1 ID: 103443360	beta-amyrin synthase [<i>Malus</i> <i>domestica</i> (apple)]	Chromosome 9, NC_024247.1	

Below the table, there is a note: 'See also 12 discontinued or replaced items.' and 'Showing results for **beta amyelin synthase**. Search instead for **beta amyrin synthase** (0)'.

Gambar 2. Tampilan laman NCBI setelah ditentukan nama gen/ ID-nya

2. Menentukan sekuen promotor gen target

Setelah salah satu organisme dipilih yaitu tanaman yang memiliki sekuen gen target, akan diperoleh tampilan laman sebagai berikut

The screenshot shows the detailed gene information page for AT1G78950. At the top, there is a search bar with the text 'Gene' and an 'Advanced' link. Below the search bar are buttons for 'Full Report' and 'Send to:'. The main title is 'AT1G78950 beta-amyrin synthase [Arabidopsis thaliana (thale cress)]'. Below the title, it says 'Gene ID: 844234, updated on 4-Nov-2014'. The page is divided into sections: 'Summary' (which is expanded), 'Gene structure', 'Protein', 'Conservation', 'Homologs', and 'Publications'. The 'Summary' section contains the following details:

- Gene symbol: AT1G78950
- Gene description: beta-amyrin synthase
- Primary source: TAIR AT1G78950
- Locus tag: AT1G78950
- Gene type: protein coding
- RNA name: beta-amyrin synthase
- RefSeq status: REVIEWED
- Organism: *Arabidopsis thaliana* (ecotype: Columbia)
- Lineage: Eukaryota; Viridiplantae; Streptophyta; Embryophyta; Tracheophyta; Spermatophytina; Magnoliophyta; eudicotyledons; Gunneridae; Pentapetalae; rosids; malvids; Brassicales; Brassicaceae; Camelineae; Arabidopsidales; Arabidopsidaceae; Arabidopsis
- Also known as: YUP8H12R_44, YUP8H12R_44

Gambar 3. Tampilan laman NCBI yang memuat nama gen, lokasi gen pada kromosom, kode gen, sumber informasi data base

Tampilan yang muncul pada layar komputer adalah kode gen, nama gen, nama ilmiah tanaman yang memiliki sekuen gen tersebut, sumber data base, tipe gen, dan beberapa informasi dasar lainnya tentang gen target. Tahap selanjutnya adalah mencari sekuen promotor dengan cara mengeklik satu kali *primary source* pada tampilan laman tersebut. setelah itu, akan diperoleh tampilan laman sebagai berikut.

**Prosiding Seminar Nasional II Tahun 2016,
Kerjasama Prodi Pendidikan Biologi FKIP dengan Pusat Studi Lingkungan dan
Kependudukan (PSLK) Universitas Muhammadiyah Malang
Malang, 26 Maret 2016**

The screenshot shows a detailed view of the NCBI gene page for AT1G78950. It includes sections for Protein Data, Map Locations, Polymorphism, and Germplasm. A prominent link to 'TAIR' is located in the top right corner of the main content area.

Gambar 4. Tampilan laman NCBI yang terhubung dengan laman TAIR

Berdasarkan Gambar 4, diperoleh informasi bahwa sekuen gen target β -AS memiliki profil sekuen yang terdiri dari intro, ekson, *coding region*, dan promotor. Sekuen promotor gen target dapat kita ketahui dengan mengklik kode tautan yang sejajar dengan baris tulisan promotor. Setalah itu, akan diperoleh sekuen promotor gen target yang diharapkan. Adapun tampilan laman yang akan diperoleh tervisualisasi pada Gambar 5. Pada gambar tersebut akan diperoleh informasi sekuen promotor gen yang berjumlah dua sekuen yaitu *flank 1* dan *2*.

The screenshot shows the TAIR page for gene AT1G78950. It includes sections for Genes, Associated Loci, Description, Associated Polymorphisms, Substitution, Associated Nucleotide Sequences, and Map Links. The 'Associated Nucleotide Sequences' section specifically highlights the flank 1 and flank 2 sequences.

Gambar 5. Tampilan laman TAIR yang memuat sekuen promotor yaitu *flank 1* dan *2*

3. Menelusur jenis faktor transkripsi dari sekuen promotor gen target

Pada tahap ini sekuen promotor yang diperoleh pada tahap sebelumnya dapat disimpan dalam bentuk *notepad* atau dapat langsung disalin untuk digunakan. Tahap ini dimulai dengan membuka laman program *tbind* secara *on line*. Adapun teknisnya dengan mengetikkan *tbind* pada *search engine*, sehingga akan diperoleh tampilan sebagai berikut.

**Prosiding Seminar Nasional II Tahun 2016,
Kerjasama Prodi Pendidikan Biologi FKIP dengan Pusat Studi Lingkungan dan
Kependudukan (PSLK) Universitas Muhammadiyah Malang
Malang, 26 Maret 2016**



Gambar 6. Tampilan program *tfbind* yang dilakukan secara on line

Setelah mendapatkan tampilan program tersebut, masukkan sekuen promotor yang telah diperoleh dalam bentuk *fasta*. Bentuk format ini dapat langsung dibuat pada kotak program *tfbind* yang telah tersedia. Teknisnya dengan mengetikkan tanda > (spasi) lalu ketik nama file/ tugas. Contohnya: > coba1 . Kemudian *enter* satu kali baru diketikkan salinan sekuen promotornya. Tahap berikutnya meng-klik kata *submit*. Sehingga akan diperoleh tampilan sebagai mana tersaji pada Gambar 7.

AC ID	Score	Loc.	Str.	Consensus	Sequence	Signal	Sequence
M00045	VSE4BP4	01	0.813563	1 (+)	NRITAYGTAAYN	AAATATGTGATA	
M00076	V\$GATA2	01	0.794768	1 (-)	NNNGATRNNN	AAATATGTGTA	
M00123	V\$MYCMAX	02	0.818230	1 (-)	NANCAGTGNW	AAATATGTGATA	
M00162	V\$OCT1	06	0.834375	1 (+)	CWNAWTKWSATRYN	AAATATGTGATAAG	
M00078	V\$EVII	01	0.745675	3 (+)	WGAYAAGATAA	ATATGTGATAAGAAA	
M00080	V\$EVII	03	0.715638	3 (+)	AGATAAGATAA	ATATGTGATAAA	
M00082	V\$EVII	05	0.771806	3 (+)	AGATAAGATAN	ATATGTGATAA	
M00126	V\$GATA1	02	0.830938	4 (+)	NNNNNGATANKNN	TATGTGATAAGAAA	
M00159	V\$CEBP	01	0.899838	4 (+)	NNNTKTGGWNANNN	TATGTGATAAGAA	
M00128	V\$GATA1	04	0.931066	5 (+)	NNCWGATARNNNN	ATGTGATAAGAAA	
M00075	V\$GATA1	01	0.827246	6 (+)	SNNGATNNNN	TGTGATAAGA	
M00076	V\$GATA2	01	0.852954	6 (+)	NNNGATRNNN	TGTGATAAGA	
M00271	V\$AMIL	01	0.850984	6 (+)	TGTGTT	TGTGAT	
M00077	V\$GATA3	01	0.913159	7 (+)	NNNGATARNG	TGTGATAAGA	
M00109	V\$CEBPP	01	0.839525	7 (+)	RNNRTKNNGMAKNN	TGTGATAAGAAAACA	
M00278	V\$LM02COM	02	0.882075	7 (+)	NMGATANS	TGTGATAAGA	
M00078	V\$EVII	01	0.744420	8 (-)	WGAYAAGATAA	GTATAAGAAAACACCG	
M00079	V\$EVII	02	0.886281	8 (-)	AGAYAAGATAA	GTATAAGAAAA	
M00080	V\$EVII	03	0.870165	8 (-)	AGATAAGATAA	GTATAAGAAA	
M00082	V\$EVII	05	0.915760	8 (-)	AGATAAGATAN	GTATAAGAAA	
M00203	V\$GATA	00	0.957130	8 (-)	NGATAAGMN	TTGATAAGAAA	
M00223	V\$STAT	01	0.843459	8 (-)	TTCCRKA	TTGATAAGAA	

Gambar 7. Tampilan *out put* program *tfbind*

4. Memetakan jenis faktor transkripsi dengan data base lainnya.

Setelah diperoleh tampilan program seperti Gambar 7 tersebut, tahap selanjutnya adalah merekapitulasi dan melakukan pemeringkatan jenis faktor transkripsi yang memiliki nilai/ *score* interaksi dengan sekuen promotor. Misalnya *GATA*, *SRY*, *MYB*, *OCT*, *GATA3*, *EVI* dengan nilai secara berurutan 0,9556; 0,9501; 0,8831; 0,8114; 0,8103; dan 0,7206. Selain itu, juga dapat dipetakan kembali apakah faktor transkripsi yang telah diperoleh sudah sesuai dengan data base lainnya, misal apakah faktor transkripsi *GATA* dan *SRY* juga dapat mengkode biosintesis saponin atau tidak. Selain itu, juga dapat ditinjau dari aspek lainnya.

PENUTUP¹⁵

Berdasarkan urian di atas dapat disimpulkan bahwa metode untuk menentukan jenis faktor transkripsi gen pada sebuah tanaman model terdiri dari empat tahap. Keempat tahapan kerja tersebut yaitu menentukan sekuen gen β -AS dan arah transkripsinya, menentukan sekuen promotor dari sekuen CDS, menelusur jenis FT dengan program *tbind* dan menentukan FT dengan nilai interaksi tertinggi, memetakan FT terpilih dengan data base pada *PlantFTDB*. Pendekatan *in silico* tersebut dapat digunakan untuk kepentingan analisis laboratorium berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA¹⁰

- Finkler A, Padan RA, Fromm H. 2007. CAMTAs: Calmodulin-binding Transkription Activators form Plants to Human. *FEBS Letters*. 581: 3893-3898.
- Irawan E⁶ 2012. *Genetika Molekuler*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Kuch S, Ahmadinejad N, panstruga R, Kuhn H. 2014. In Silico Analysis of The Core Signaling Proteome from The Barley Powdery Mildew Pathogen (*Blumeria graminis* f.sp. *hordei*). *BMC Genomics*. 15: 1-15.
- Lerman JA, Hayduke DR, Hatif H, Portnoy VA, Lewis NE, Orth JD, Schrimpe-Rutledge AC, Smith RD, Adkins JN, Zengler K, Palsson BO. 2012. In Silico Method for Modeling Metabolism and Gene Product Expression at Genome Scale. *Nature Communication*. M¹² 2012: 1-10.
- Lindvall, J., Blomberg, K.E.M., dan Smith, C.I.E. 2003. In Silico Tools for Signal Transduction Research. *Briefing in Bioinformatics*. 4 (4): 315 – 324.
- Luo H, Sun C, Sun Y, Wu Q, Li Y, Song J, Niu Y, Cheng X, Xu h, li C, Liu j, Steinmetz A, Chen S. 2011. Analysis of The Transcriptome of *Panax notoginseng* Root Uncovers Putative Triterpene Saponin-Biosynthesis Genes and Genetic Markers. *BMC Genomics*. 12: 1-15.
- Huang GT, Ma Sl, Bai LP, Zhang L, Ma H, Jia P, Liu J, Zhong M, Guo ZF. 2012. Signal Transduction during Cold, Salt, and Drought Stresses. *Mol Bio Rep*. 39: 969-987
- Nasrollahi V, Mirzaie-asl A, Piri K, Nazeri S, Mehrabi R. 2014. The Effect of Drought Stress on The Expression of Key Genes Involved in The Biosynthesis of Triterpenoid Saponins in Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*). *Phytochemistry*: 103: 32-37.
- Palson, B. 2000. The Challenges on In Silico Biology: Moving from a Reductionist paradigm to one that Views Cells as a System will Necessitate Changes in Both the Culture and the Practice of Research. *Nature Biology*. 18: 1147 – 1150.
- Reddy ASN, Ali GS, Celesnik H, Day IS. 2011. Coping Stresses: Roles of Calcium-and Calckium/Calmodulin-Regulated Gene Expression. *The Plant Cell*. 23: 2010-2032.
- Santoso AM, Amin M, Sumitro SB, Lukiat B. 2016. *Identifikasi Ragam Faktor Transkripsi Gen β -AS yang Terlibat dalam Biosintesis Saponin*. Prosiding Seminar Nasional Biologi dan Pembelajaran di Universitas Negeri Surabaya, 29 Februari 2016.

METODE UNTUK MENENTUKAN JENIS FAKTOR TRANSKRIPSI (FT) PADA GEN PENYANDI ENZIM β -AMYRIN SYNTHASE BERBASIS KAJIAN IN SILICO: STUDI KASUS PADA TANAMAN MODEL

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|--|---------------|
| 1 | vjs.ac.vn
Internet | 46 words — 2% |
| 2 | Wei Xie, Zhipeng Hao, Xiaofu Zhou, Xuelian Jiang, Lijiao Xu, Songlin Wu, Aihua Zhao, Xin Zhang, Baodong Chen. "Arbuscular mycorrhiza facilitates the accumulation of glycyrrhizin and liquiritin in Glycyrrhiza uralensis under drought stress", Mycorrhiza, 2018
<small>Crossref</small> | 39 words — 2% |
| 3 | www.cs.tau.ac.il
Internet | 34 words — 1% |
| 4 | www.geneticsmr.com
Internet | 32 words — 1% |
| 5 | www.nrcresearchpress.com
Internet | 32 words — 1% |
| 6 | www.zora.uzh.ch
Internet | 29 words — 1% |
| 7 | lp2m.unpkediri.ac.id
Internet | 27 words — 1% |

- 8 Pasqualini, S., L. Reale, O. Calderini, R. Pagiotti, and L. Ederli. "Involvement of protein kinases and calcium in the * NO-signalling cascade for defence-gene induction in ozonated tobacco plants", Journal of Experimental Botany, 2012.
Crossref 25 words — 1 %
- 9 repository.its.ac.id Internet 20 words — 1 %
- 10 dro.dur.ac.uk Internet 18 words — 1 %
- 11 smartbio.org Internet 17 words — 1 %
- 12 Melanie Boerries, Roland Eils, Hauke Busch. "Systems Biology", Wiley, 2011
Crossref 13 words — 1 %
- 13 repository.unair.ac.id Internet 11 words — < 1 %
- 14 pt.scribd.com Internet 8 words — < 1 %
- 15 repositori.uin-alauddin.ac.id Internet 8 words — < 1 %
- 16 sonysugiarto.wordpress.com Internet 8 words — < 1 %
- 17 tedas.id Internet 8 words — < 1 %
- 18 "Pharmacogenomics", Wiley, 2002
Crossref 6 words — < 1 %

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF